

Pesquisadora testa combinações de medicamentos antifúngicos

Objetivo é combater ação de fungos do gênero *Cryptococcus*, que causam a criptococose e podem provocar a morte

CARLOS ORSI
carlos.orsi@reitoria.unicamp.br

Além de vírus e bactérias, os fungos também podem causar doenças. “Quando se fala em micose, todo mundo pensa em infecção de unha, pé de atleta, frieira”, disse ao *Jornal da Unicamp* a pesquisadora Franqueline Reichert Lima, da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp. “Mas há infecções por fungos que são muito graves, e que acometem principalmente pessoas com o sistema imunológico fragilizado, ou porque passaram por um transplante, ou porque são portadoras de HIV, por exemplo”.

Exemplos destes fungos pertencem ao gênero *Cryptococcus*, agentes causadores da criptococose. *Cryptococcus neoformans* foi uma das espécies estudadas, ao lado do *Cryptococcus gattii*, por Franqueline em sua dissertação de mestrado. Para o trabalho, ela caracterizou o genótipo de variedades de *Cryptococcus*, provenientes de pacientes tratados no Hospital de Clínicas da Unicamp e de isolados encontrados em fezes de pombo na cidade de Campinas (SP), e testou combinações de medicamentos antifúngicos para combatê-los.

Estruturas de *Cryptococcus*, presentes no ar, entram no corpo humano principalmente por inalação. Uma vez nos pulmões, podem vir a causar complicações, como pneumonia grave. Mas a principal complicação causada por espécies *Cryptococcus* afeta o sistema nervoso central. “A infecção é por via inalatória. Tem como foco primário os pulmões, onde pode até passar despercebida. Porém, por disseminação pelo sangue, pode atingir diversos órgãos, especialmente o sistema nervoso central”, disse Franqueline. Na dissertação, a autora explica que “*C. neoformans* e *C. gattii* têm uma predileção a invadir o sistema nervoso central e podem causar meningite aguda, subaguda ou crônica, assim como meningoencefalite grave. Os sinais e sintomas estão geralmente presentes por diversas semanas e incluem cefaleia, febre, neuropatia craniana, alteração da consciência, letargia, perda de memória, sinais de irritação meníngea e coma”.

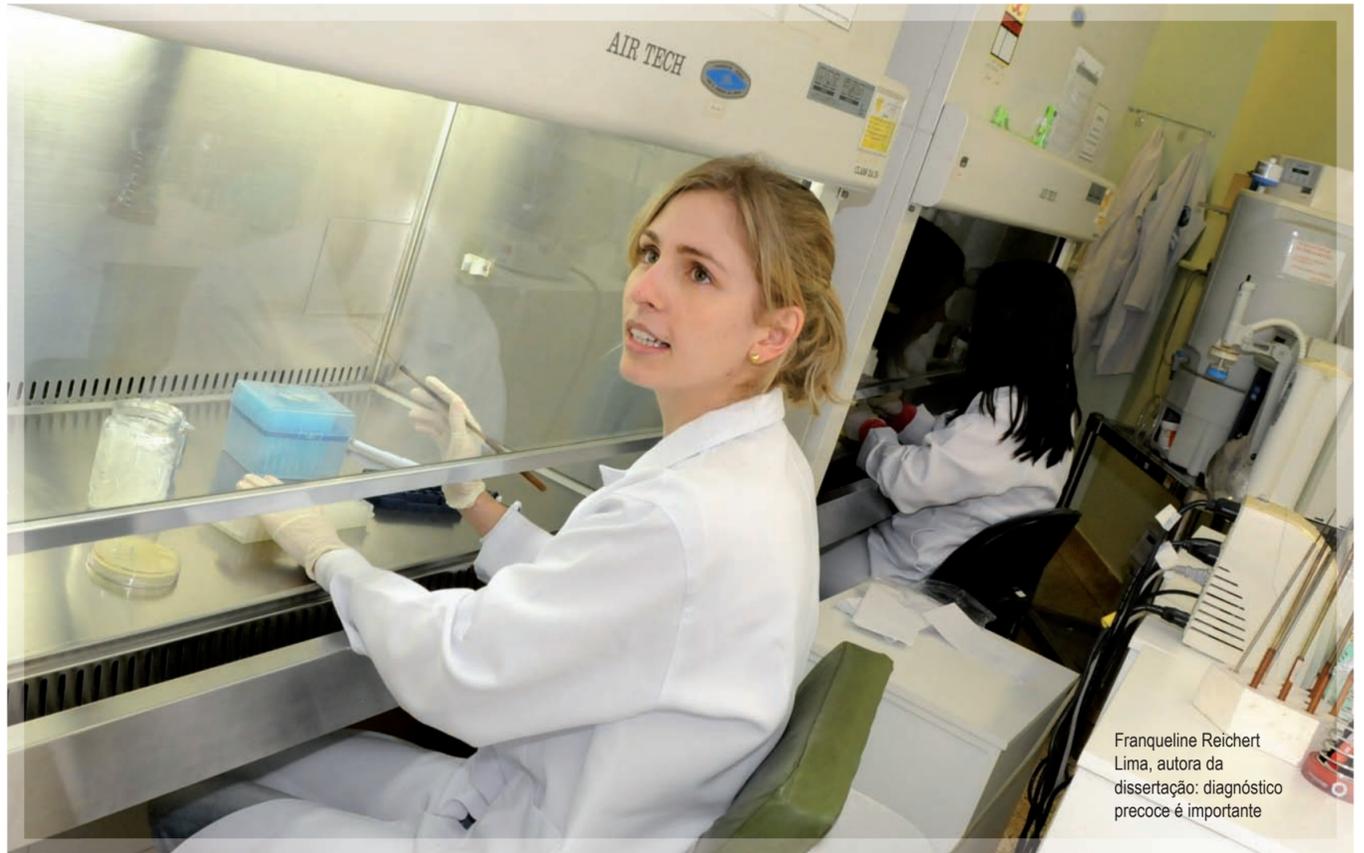
Os fungos do gênero *Cryptococcus* estão em toda parte. “A exposição humana a espécies desse gênero é bem comum, pois esses fungos têm sido isolados de vários locais, como construções abandonadas, jardins, igrejas, praças e domicílios”, diz a dissertação de Franqueline, intitulada “Espécies de *Cryptococcus* obtidas de isolados clínicos e ambientais da cidade de Campinas-SP: genotipagem e avaliação da suscetibilidade *in vitro* frente a agentes antifúngicos isolados e em diferentes combinações”.

Publicação

Dissertação: “Espécies de *Cryptococcus* obtidas de isolados clínicos e ambientais da cidade de Campinas-SP: genotipagem e avaliação da suscetibilidade *in vitro* frente a agentes antifúngicos isolados e em diferentes combinações”

Autora: Franqueline Reichert Lima
Orientadora: Angelica Zaninelli Schreiber

Unidade: Faculdade de Ciências Médicas (FCM)



Franqueline Reichert Lima, autora da dissertação: diagnóstico precoce é importante

O trabalho acrescenta ainda que espécies de *Cryptococcus* aparecem no solo, na poeira, em material orgânico em decomposição, na casca de árvores e nas fezes de pombos. Os pombos foram a principal fonte destes fungos analisada por Franqueline.

“O pombo é muito estudado como sendo a principal fonte ambiental desse fungo”, disse a pesquisadora. O pombo não é a única ave a abrigar o *Cryptococcus* em seu aparelho digestivo, mas sua presença marcante nos espaços urbanos acaba fazendo com que seja uma fonte de destaque. “Então, locais infestados de pombos, como praças públicas, seriam fontes ou reservatórios deste micro-organismos. Por isso é recomendado não alimentar esses animais”.

Na elaboração de seu trabalho, Franqueline fez coletas de excreta de pombos em vários pontos de Campinas e encontrou nas fezes diversas espécies de *Cryptococcus*, inclusive *Cryptococcus neoformans*, que é a espécie que atinge principalmente pacientes com sistema imunológico comprometido. Os locais onde houve coleta foram o HC-Unicamp, o Mercado Central, o Largo do Rosário, a Biblioteca Central da Unicamp, o Centro de Convivência e o Teatro Castro Mendes.

Além das fezes de pombos, também foi coletado material em ocos de árvores. Há dez anos, o grupo de pesquisa do qual Franqueline participa realizou coletas de excretas nos mesmos locais e pôde ser observado que o número de pombos encontrados no primeiro estudo foi bem maior do que o encontrado no atual, o que sugere que houve conscientização da população sobre não alimentar esses animais, diminuindo o número de pombos e também o acúmulo de fezes.

A mortalidade é alta. Estima-se que ocorram anualmente um milhão de casos de infecção por *Cryptococcus*, resultando em 600 mil mortes no mundo. No Brasil, não existem dados precisos, já que a infecção por *Cryptococcus* não é uma doença de notificação compulsória, mas a dissertação cita alguns números encontrados na literatura: dos mais de 215.000 pacientes registrados com HIV no Brasil entre 1980 e 2002, 6% foram diagnosticados com criptococose no momento do diagnóstico da aids. Um estudo de 2009 mostrou que, de 1998 a 2006, 125.633 pacientes morreram de aids no Brasil, sendo que 5.898 mortes foram associadas a alguma infecção por fungo, sendo a criptococose a principal delas, respondendo por 50% dos casos.



Amostra usada nas pesquisas: fungos estão em toda parte

“É um problema muito grave”, disse Franqueline. “Muitas pessoas morrem, e das que sobrevivem, muitas apresentam sequelas. Perda de visão, audição, sequelas sérias”.

MEDICAMENTOS

O objetivo do tratamento das infecções por *Cryptococcus* é erradicar o micro-organismo, para evitar as sequelas neurológicas e mortes. O tratamento envolve três fases, sendo a primeira de redução da carga de fungos no organismo do paciente, chamada fase de indução.

Órgãos internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Infectious Diseases Society of America (Sociedade de Doenças Infecciosas dos Estados Unidos) recomendam que essa primeira linha de ataque seja feita com a combinação de dois antifúngicos, a anfotericina B (AMB) e 5-flucitosina (5FC). No Brasil e em vários outros países em desenvolvimento, da Ásia e da África, o 5FC não se encontra disponível, no entanto.

“Não está claro o motivo exato de o 5FC não estar disponível no Brasil”, disse Franqueline. “Desconfiamos que sejam questões financeiras: ele é muito barato, provavelmente não dá o lucro que as empresas farmacêuticas gostariam. Mas, então, por que o Brasil não importa? Também nos fazemos essas perguntas”.

A dissertação cita documentos oficiais sobre a ausência da 5FC no Brasil. O produto foi retirado da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) em 2006, sob as justificativas de que causa efeitos colaterais e de que seu uso isolado, sem a AMB, leva a um rápido desenvolvimento de resistência pelo fungo. Além disso, o Ministério da Saúde afirma que a 5FC pode ser substituída por outro antifúngico na combinação com a AMB.

“Mas podemos ver na literatura científica, em ensaios clínicos, que não é assim”, disse a pesquisadora, referindo-se à alegação de que a 5FC é facilmente substituível. “A utilização da 5FC com a AMB ainda é a melhor opção terapêutica, com a menor taxa de mortalidade. Mas no Brasil não dispomos desse antifúngico, e por isso estudamos outros, com objetivo de buscar novas opções terapêuticas”.

ALTERNATIVAS

Para sua dissertação, Franqueline testou diferentes combinações de antifúngicos

contra *Cryptococcus*. “Testamos a terbinafina, que é um antifúngico utilizado para micoses de unha, micoses de pele”, disse ela. “Foi muito efetivo *in vitro*, porém *in vivo* ainda algumas questões precisariam ser investigadas”.

A dificuldade, explicou, é que a terbinafina parece não ser capaz de cruzar a chamada “barreira hematoencefálica”, que filtra o sangue que chega ao cérebro. “Teríamos que buscar alguma forma de fazer esse antifúngico, que é muito potente *in vitro*, penetrar na barreira hematoencefálica, para que ele possa ser utilizado contra meningite”, disse a pesquisadora. “Temos algumas ideias, mas nada para aplicação prática até o momento”.

Franqueline acredita que um modo de avançar com a pesquisa na área é buscar opções de diagnóstico precoce, o que contribui para o aumento da chance de sobrevivência e para a diminuição de sequelas. Além disso, seguir testando diferentes antifúngicos, talvez mesmo em combinação com medicamentos de categorias diferentes. “Por exemplo, existem estudos que utilizaram antidepressivos. A vantagem dessas substâncias é que, como já são utilizadas para doenças mentais, penetram na barreira hematoencefálica.”

Por fim, Franqueline afirma em sua dissertação que “trabalhos governamentais precisam ser realizados para aumentar o acesso aos agentes antifúngicos em muitos locais em todo o mundo, inclusive no Brasil. De mesma importância, para otimizar a utilização dos antifúngicos existentes, estudos que avaliem a utilização mais ampla dos mesmos são necessários para buscar novas estratégias que possam ser seguidas no tratamento de micoses sistêmicas como a criptococose”.